PMDA实施的GMP符合性调查事例

（独）医药品医疗器械综合机构
品质管理部　森末政利

今日内容

- 海外现场审计概要
- 现场审计决定的程序
- 书面审计时的不一致
- 现场审计时的问题案例

海外现场审计概要

PMDA所审计的生产厂家数

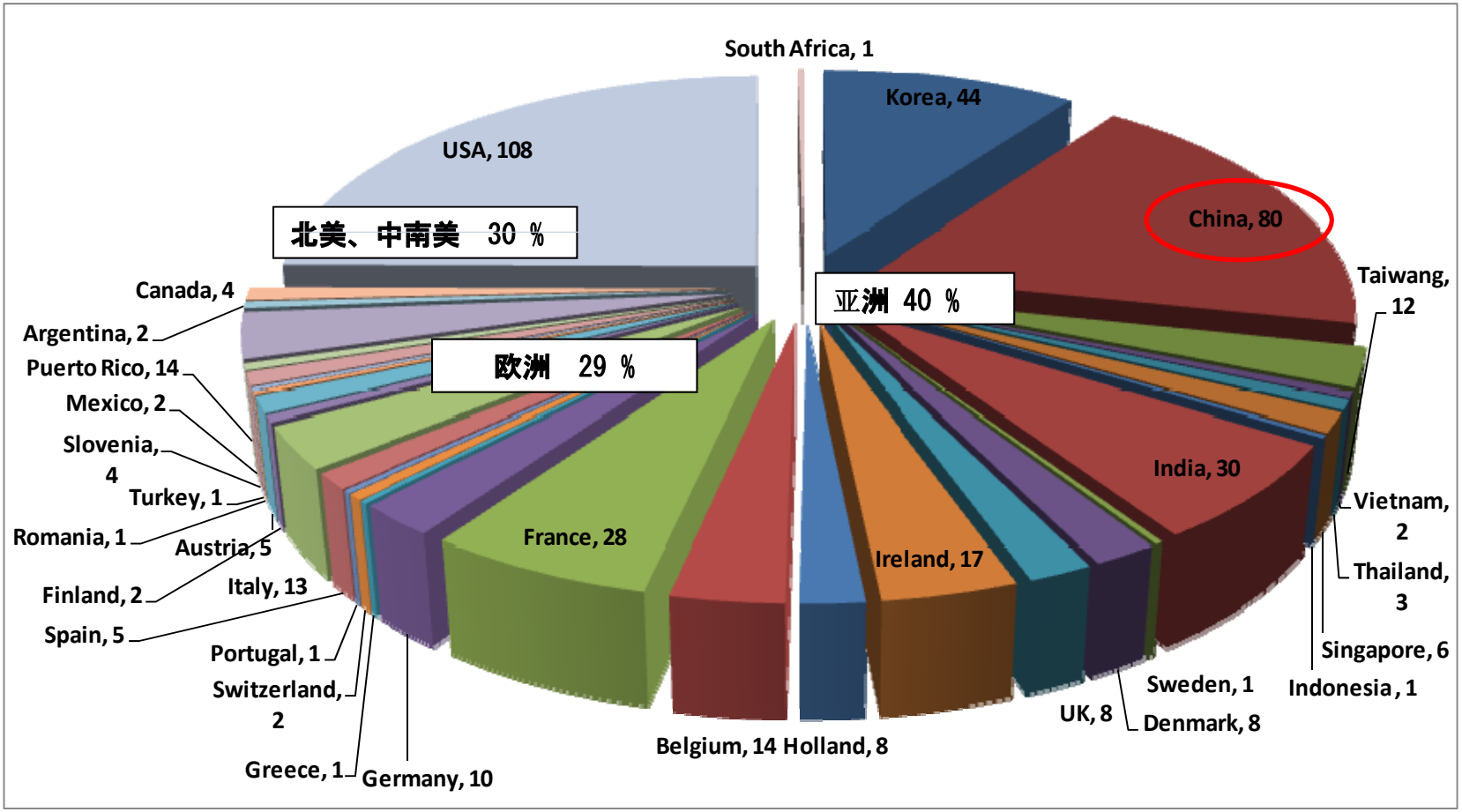
- 海外工厂　　至2012年3月底数据
  - 已取得认定：　2385
    亚洲・中东：　941　（医药品：801、医药部外品：140）
    欧洲：　983　（医药品：914、医药部外品：　69）
    北美、中南美、非洲、大洋洲：461　（医药品：398、医药部外品：　63）
  - 不需要认定的工厂
    （原料药中间体、原料药转用等）：约300（概数）

海外工厂：
约2,700件

- 国内工厂
  - PMDA为审计授权者（大臣许可设施）：135
    生物学制剂等：116
    放射性医药品：19
  - 新药方面（知事许可的无菌、一般等）：约350（概数）

国内工厂：
约500件

各国的海外现场审计数

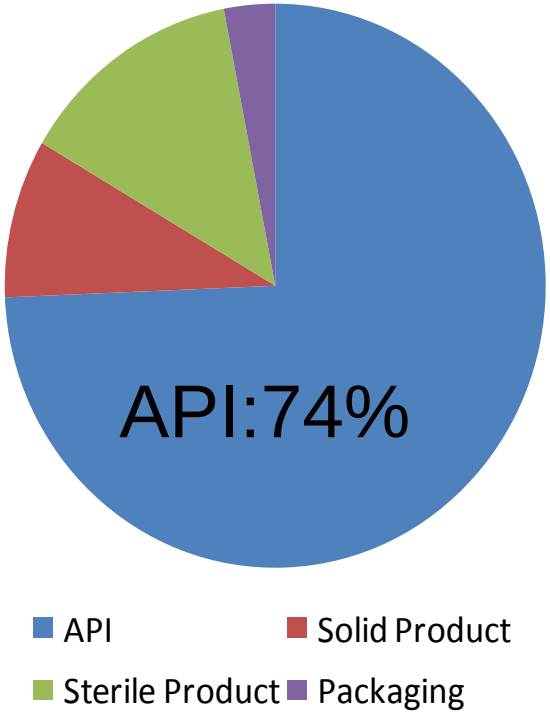


2005年4月～2012年3月（工厂数438・32个国家）

关于医疗用仿制药的各地区、各领域GMP审计概要

（2006年4月 -2012年3月）

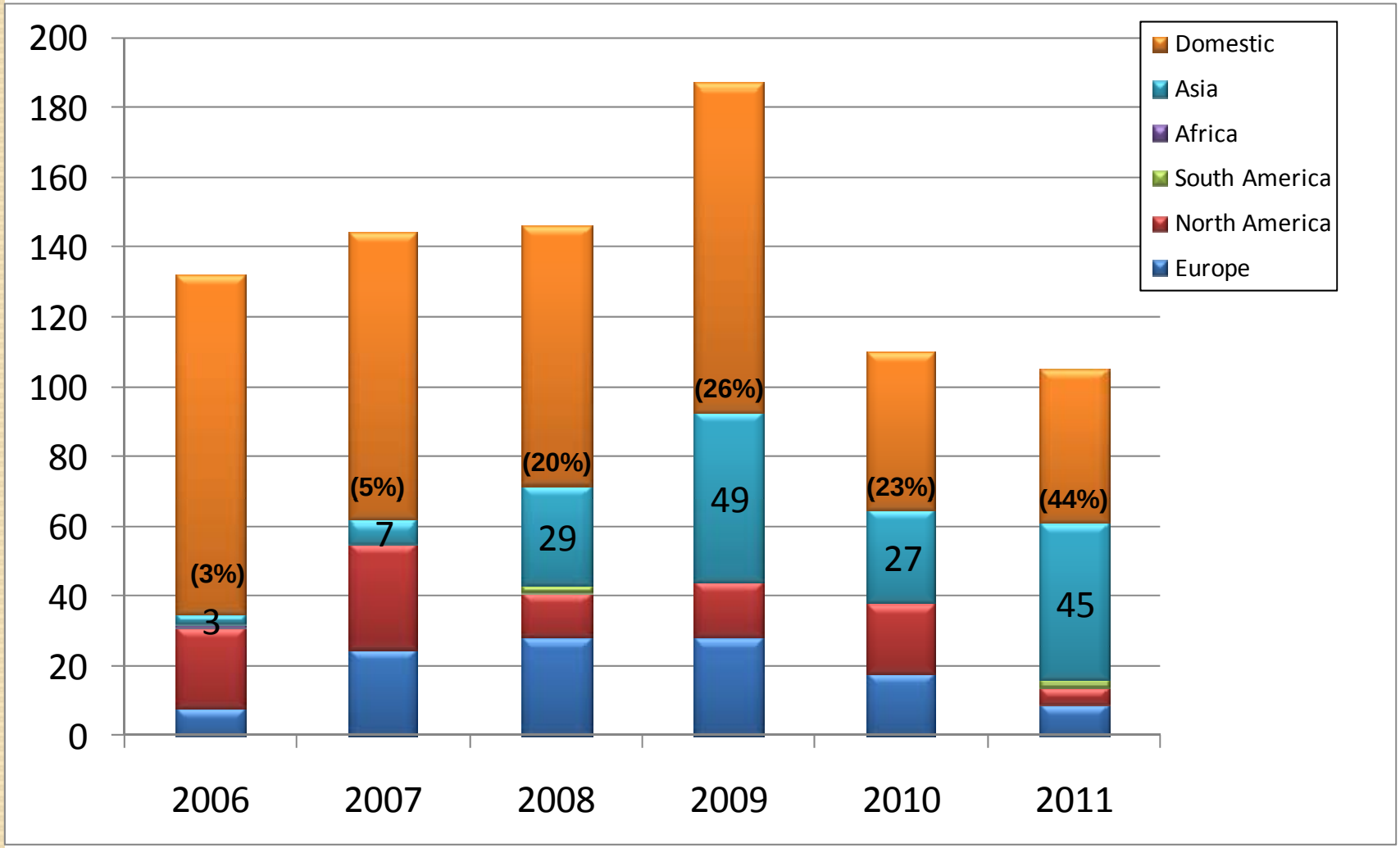
领域	EU	北美	中南美	亚洲	其他	合计
无菌药品，生物制品	70	8	4	38	8	128
固形制剂	24	0	0	59	3	86
原料药（化成品）	213	25	3	462	1	704
包装分析实验室	13	4	3	7	2	29
合计	320	37	10	566	14	948



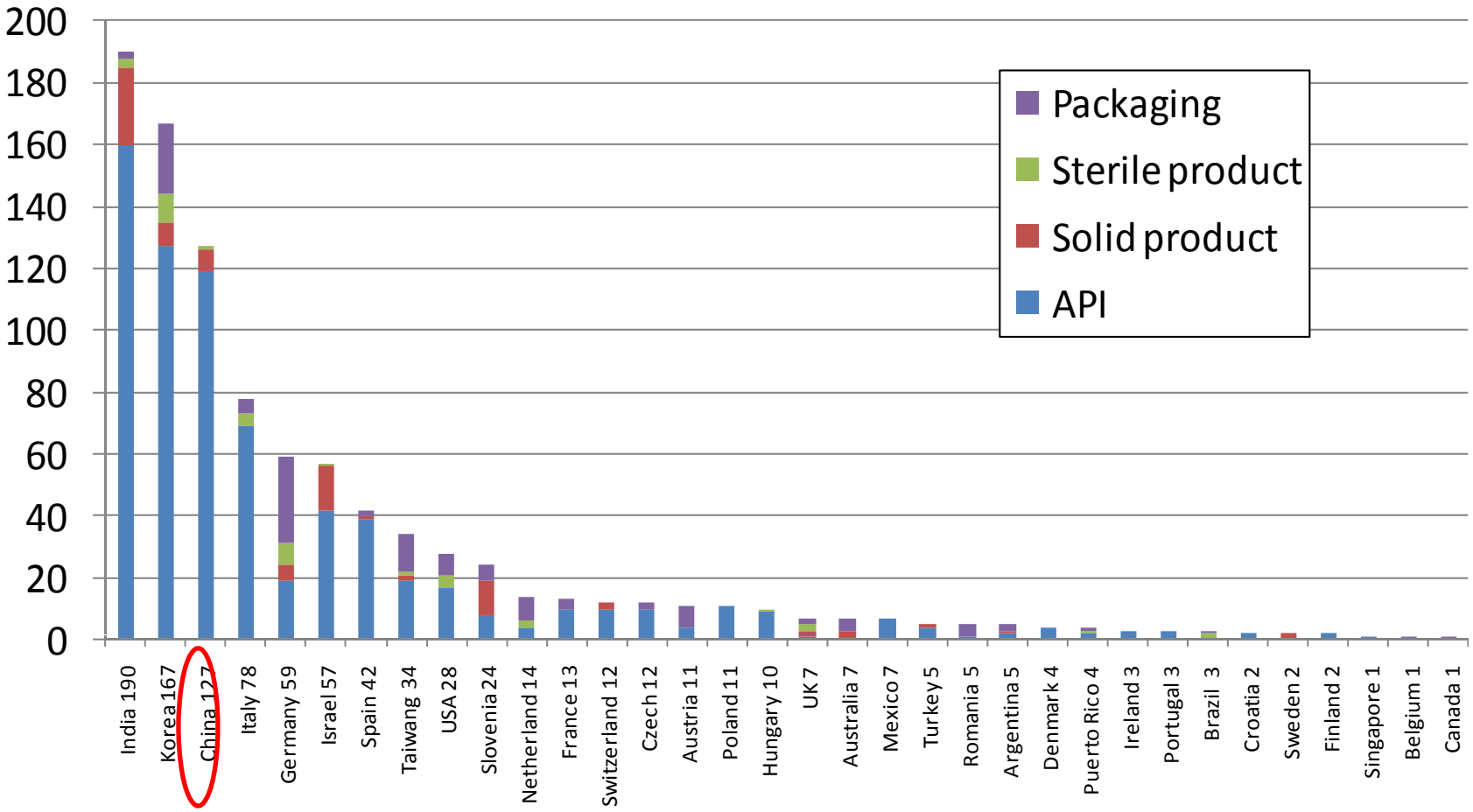
总体的74％是原料药，其中的60%多是亚洲地区

国内・海外现场审计件数　各地区的逐年变化

（2006年4月 -2012年3月）



医疗用仿制药相关的GMP审计（各国）（2006年 4 月～2012年 3 月）



原药：印度、韩国、中国、意大利 ····

现场审计的决定程序

从审计申请到审计开始

审计申请

- 该工厂审计对象品种的相关概要：格式1
- 医药品生产工厂概要（国外工厂用）：格式3

现场书面

- 风险评估
- 审计方法的决定

询问事项

- 现场审计：日程调整 → 事前资料
- 书面审计：审计资料

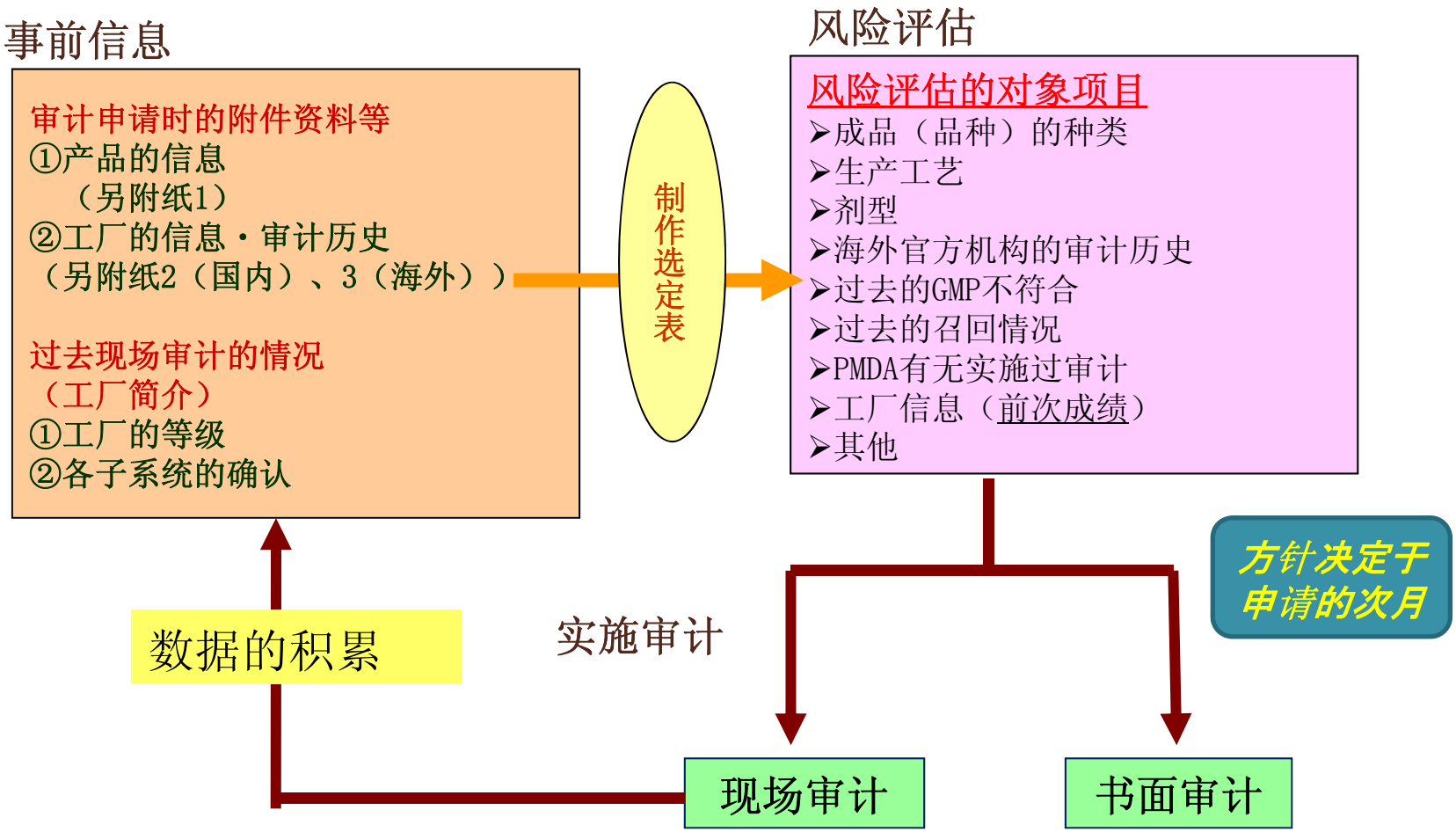
生产销售商等审计

- 有无不一致
- GMP遵守情况的确认

审计实施

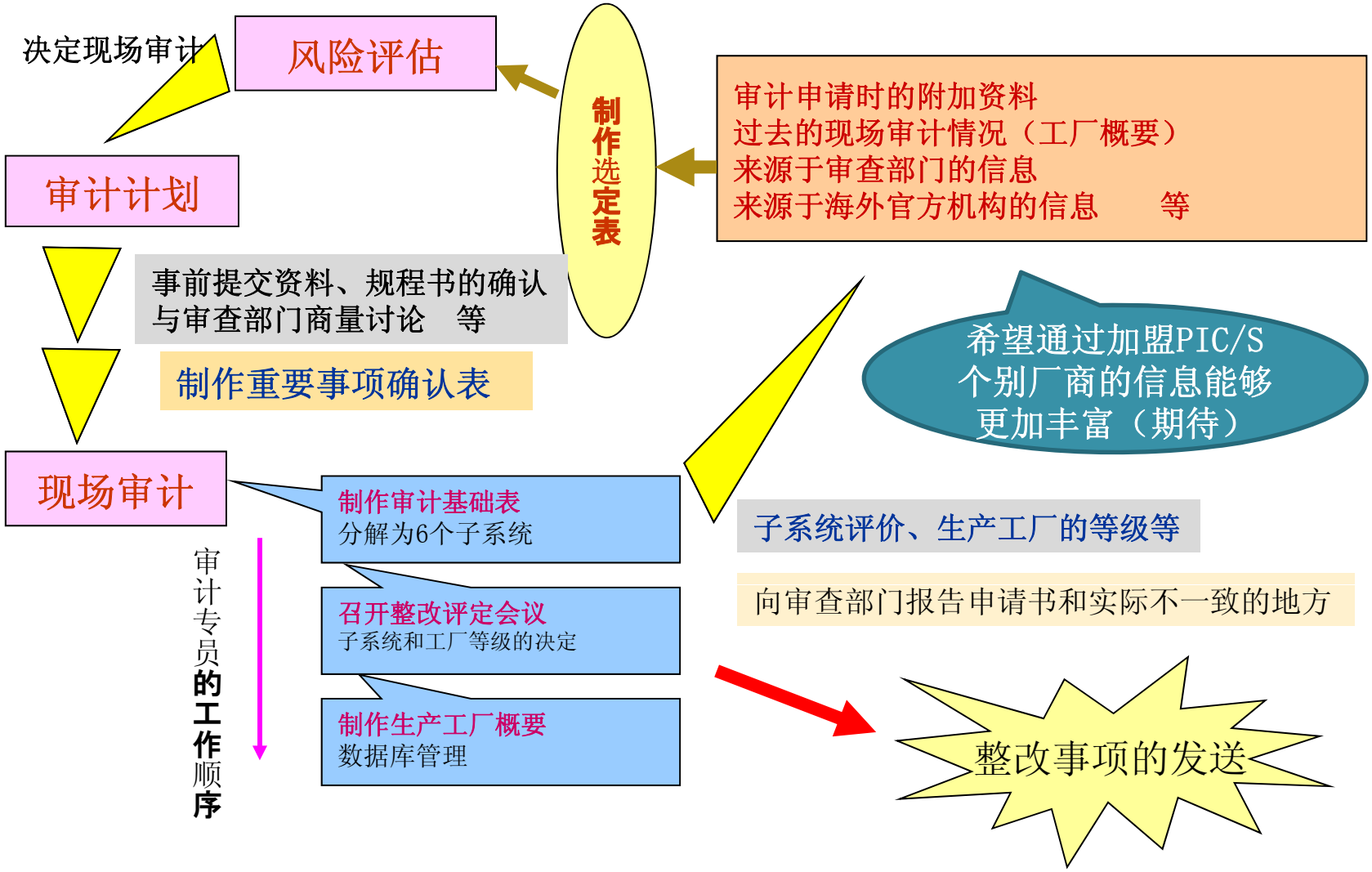
- 现场审计：整改事项、厂商等级评定
- 书面审计：根据询问书进行确认
- 有无不一致

根据风险程度选定须现场审计的工厂



注意）附件资料请参照2010年10月27日的事务联络

审计方针决定的过程


决定现场审计
风险评估
制作选定表
审计申请时的附加资料
过去的现场审计情况（工厂概要）
来源于审查部门的信息
来源于海外官方机构的信息　　等
审计计划
事前提交资料、规程书的确认
与审查部门商量讨论　等
制作重要事项确认表
希望通过加盟PIC/S
个别厂商的信息能够
更加丰富（期待）
现场审计
制作审计基础表
分解为6个子系统
子系统评价、生产工厂的等级等
召开整改评定会议
子系统和工厂等级的决定
向审查部门报告申请书和实际不一致的地方
制作生产工厂概要
数据库管理
审计专员的工作顺序
整改事项的发送

医药品制造工厂概要(2010年10月27日事务联络)

様式３
Form 3

医薬品製造所概要（外国製造所用）

Outline of Drug Manufacturing Site

(Foreign Manufacturing Site)

平成　年　月　日現在
As of MM/DD/YY

製造所名 Name of manufacturing Site	
所在地 Address	
国内連絡先 Contacts in Japan	業者名　Name of the company_____ 担当者　Contact person_____ 電話　Phone_____　FAX_____ E-mail_____

認定番号　Accreditation No.	当初認定年月日　Date of initial accreditation
認定の期限　Expiry date	認定の区分　Accreditation category

従業員数（パート社員等も含む）Numbers of employees　(including part time employees)

全従業員数　人 Total	製造部門　人 Manufacturing department	QC 部門　人 QC	QA 部門　人 QA

製造所の責任者 Responsible person of the Site
(Qualified person in the EU, or head of quality unit in other countries)

氏名 Name	職名 Job title
電話　Phone_____ E-mail_____	FAX_____

医药品制造工厂概要(续)

製造品目数（日本への輸出品目数は（　）で記載）
Number of manufactured products (Number of products exported to Japan should be described in parenthesis)

	原薬・中間体 Manufacturing of APIs/Intermediates	製剤化工程 Manufacturing of drug Products	一次包装工程以降 After primary packaging	二次包装工程以降・表示・保管のみ Secondary packaging・Labeling・Storage
製造品目数 Number of products				
高生理活性物質 High pharmacological active substances				
ペニシリン系抗生物質 Penicillin antibiotics				
βラクタム系抗生物質 β-lactam antibiotics				

注）1．高生理活性物質とは、ある種のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等をいう
2．原薬の小分けは、原薬・中間体の欄に記載
Note) 1. High Pharmacological active substances (e.g. certain steroids or cytotoxic substances)
2. In cases of subdividing manufacture of APIs, please fill in the Manufacturing of API/Intermediate column.

医药品制造工厂概要(续)

施設情報 ①
Information of the manufacturing site I

製造所敷地面積 Area of the site	倉庫面積 Area of the warehouse
製造施設面積 Area of the manufacturing facilities	試験検査施設面積 Area of the testing laboratory

施設情報②（使用している重要なコンピュータ化システム）
Information of the manufacturing site II
(Overall function of major computer system adopted in the manufacturing site)

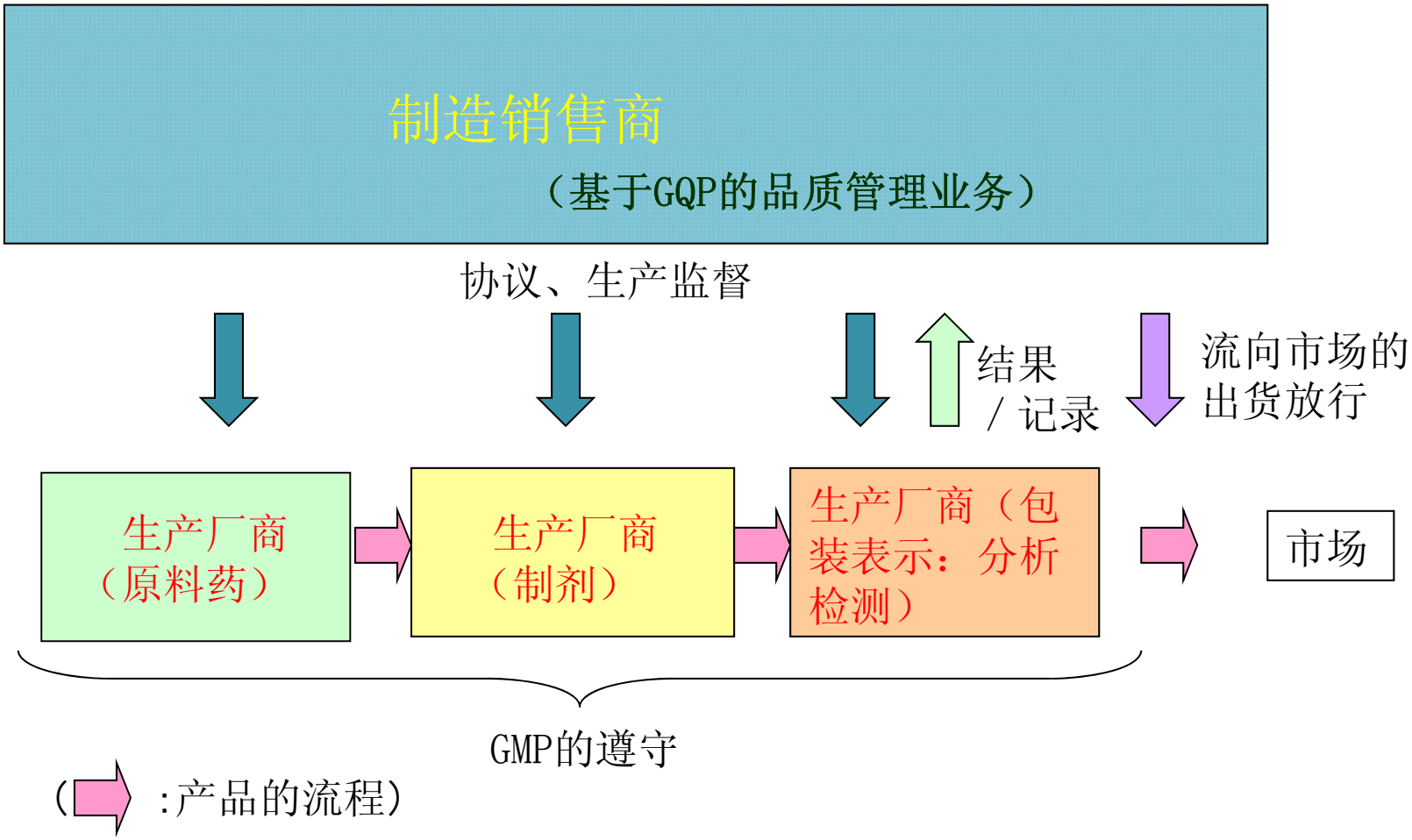
重要なコンピュータ化システムの名称 Name of major computer system	□ERP □MES □LIMS □DCS □その他 Others （　　） □使用なし(N/A)

過去 5 年間の行政機関からの査察の有無
History of GMP inspections by regulatory authorities over the past 5 years.

行政機関名 Name of regulatory authorities	時期 Inspection date	対象品目名 Name of inspected products	結果 Inspection results	実地か書面かの別 Type of inspection (On-site/Desk-top)

過去 5 年間の回収、GMP 不適合の有無（有の場合は概要を記載）
History of product recall or GMP non-compliance over the past 5 years (Please specify details.)

GQP以及品质协议


制造销售商
（基于GQP的品质管理业务）
协议、生产监督
结果
/ 记录
流向市场的
出货放行
生产厂商
（原料药）
生产厂商
（制剂）
生产厂商（包装表示：分析检测）
市场
GMP的遵守
（ :产品的流程）

制造销售商事前审计发现的问题

- 没有生产管理和品质管理相关的记录
- 没有审计对象品种应具备的生产设备
- 没有在审计对象工厂进行生产
- GMP管理不符合

书面审计时的不一致

主要的MF记载内容不完善

- 实际的生产方法・规格等的不一致
- 生产设施等的记载遗漏等
  - 原料药的中间体和原料药粗品在别的工厂生产
  - 只有外部分析检验机构、粉碎工艺设施
- 生产方法已变更
  - 忽视变更登记/轻微变更申请

【案例1】

MF国内管理人未将询问事项告知给生制造厂商，根据自己的判断擅自作答。

【问题点】

制造销售商和制造厂商（MF注册者）都不能把握具体情况

制造厂商的询问回答期限无法保证

询问内容没有准确地传达给制造厂商

提交的书面文件没有仔细审核。反复地替换・修改

【对策】

向制造销售商说明情况

制造销售商督促国外制造商采取相应的措施

由国外制造商的负责人直接和PMDA面谈

【案例2】

MF国内管理人和制造厂商之间，有多家海外代理商参与，MF国内管理人无法直接和制造厂商沟通。

【问题点】

・生产管理・品質管理的实际情况无法确认
　实际的制造工厂管理也不够充分
　制造厂商缺乏问题意识
・询问内容未能准确地传达给制造厂商

【对策】

・由书面审计转成现场审计
・现场审计时，说明MF注册者的义务
・指导建立包括所有中介者在内的联络体制

【案例３】

MF国内管理人基于过去获得的旧信息对MF进行维护（记载完善・变更登记・ 轻微变更申请）

【问题点】

・MF注册内容和现行的生产方法、规格以及分析方法不同

・相当于部分变更的MF注册内容按轻微变更申请来实施

【对策】

・由PMDA品质管理部向厚生劳动省报告

・由制造销售商、制造厂商（MF注册者）、MF国内管理人来确认流通品的安全性

・实施MF的变更登记、以及审批申请书的部分变更

==>自主临时停止发货、自主召回、甚至还有行政处理的例子

【案例4】

（制剂的）医药品制造销售审批申请书所引用的MF号有误，或者不准确。

【问题点】

・记载了和正在使用的原料药毫无关系的MF号

・审批书中应该记载的MF注册日期和版本信息不准确：平成●●年●月●日（第●回）

- 制造销售商忽略了审批书的变更
- 制造销售商未从制造厂商等获得准确的信息
- 审批申请书中记载的是MF提交日期，而不是MF注册日期

・引用的MF号并非该制剂使用的原料药的MF号

- 不能省略GMP审计

【对策】

・由PMDA把审批书中不完善的内容报告给厚生劳动省

-按照厚生劳动省的指导，由制造销售商纠正不完善之处

医药品符合性调查结果通知书（例）

（制剂的）名称	一般性名称	
	销售名	●●片10mｇ
申请者名		●●制药株式会社
批准申請年月日或批准年月日		平成23年●●月●●日
符合性调查申请年月日		平成23年●●月●●日
进行审计的制造工厂名称		●●制造所　●●工厂
进行审计的制造工厂所在地		●●Street,　国名
制造商姓名（如为法人，填写名称和代表者姓名）		●●制造所
制造商地址（如为法人，填写主要事务所所在地）		●●Street,　国名
制造业的许可分类或外国制造业者的认定分类		药事法施行规则第36条第1项第4号
制造业的许可号或外国制造业者的认定号以及年月日		AG●●●●●●●● 平成23年●●月●●日
调查结果		医药品医疗器械综合机构按照药事法第14条第6项规定所实施的符合性调查，其结果判定为：无问题事项。
备注		系统受理号：51223******* ・关于原料药「～一般名～」（MF注册号〇〇〇）的符合性调查 ・关于原料药「～一般名～」的中间体（MF注册号〇〇〇）的符合性调查 ・（如为仿制药）根据平成　年　月　日替换的申请书记载内容实施GMP符合性调查

参考：最近的GMP符合性调查结果通知书的备注栏内记载了MF注册号。
＊目的是为了防止同一制造工厂、同一一般名的原料药的调查中，MF号不同，级别不同等问题

【案例５】

PMDA提出的询问内容未准确地传达到MF注册者（制造厂商）。

【问题点】

・MF国内管理人对询问内容的理解不够充分

・药事相关知识缺乏、有关科学知识不足

【对策】

・希望在理解MF国内管理人职责的基础上再承接该业务。

・希望MF国内管理人也要具备最低程度的科学知识和对药事法规制度的理解。

【案例 6 】
MF国内管理人无法应对符合性调查，匆忙更换MF国内管理人。

【问题点】
- MF国内管理人未认识到自己应尽的职责
- 新MF国内管理人在未能把握过去原委的情况下就应对
- 制造销售商在官方审计之前疏于对制造厂商的管理监督

【对策】
依靠新MF国内管理人的能力

【案例７】

MF的记载内容过于简略等，不够贴切

【问题点】

・MF记载方法未遵照平成17年2月10日课长通知的方针

・到平成23年3月底之前，记载整理不完善

【对策】

・指导MF注册者自主改善

现场审计时的问题案例

品质体系

- 品质部门未从生产部门中独立出来
- 未与外部分析检验机构、生产受托方、主要原料供应商签订品质协议，以便能及时地获得偏差・变更的联络等
- 不具有依据原料种类、入库分析结果的恒定性、过去审查结果的评价等来对外部分析检验机构、生产受托方、主要原料供应商实施审查的程序

文件管理

- GMP文件的保存期限未按照GMP省令中规定的：成品有效期加一年的期限
- 分发到品质管理部门和生产部门的GMP文件处于作业人员可自由复印等非受控管理状态
- 最新版的文件未分发到需要的部门
- 最新版的厂区图未管理

＜参考＞
GMP省令中规定的文件保管期限

- 一般医药品：文件制定后 5 年、或者是有效期加算一年的期限（采用保管时间较长的那个）
- 特定生物制剂（人类血液制剂等）：有效期加算30年的期限
- 其他生物制剂・细胞组织药品：有效期加算10年的期限

自检

- 自检实施人员不具备资质条件
- 自检实施人员对自己所在部门进行检查
- 未在规定期限内按照GMP课长通知中所示的全部检查项目实施自检
- 负责部门对于依据自检结果实施的改善，没有报告的相关流程

卫生管理

- 生产区域的清扫SOP未书面文件化
- 仓库（成品仓库）的清扫确认不彻底，有垃圾堆积、成品标签剥落的现象
- 进入生产区域之前清洗手指的肥皂没有使用期限
- 进入生产区域之前的手指消毒过程中，反复使用多人残存在洗脸池内的乙醇
- 再次利用洒落在操作台上的原料药等

防虫防鼠

- 生产区域的防虫防鼠管理相关的监控场所没有根据数据进行设定（调查时确认虫的死骸和飞翔情况）
- 步甲虫和鼠类等的捕捉器监控场所不彻底，没有实施合适的防虫对策（趋势对策、防止对策等）

教育培训

- 培训计划书没有以所有部门为对象来制定
- 由于没有制定能够确认培训对象已全员接受了培训的签到清单，而且没有每次确认，所以无法持续跟踪缺席人员的情况
- 没有对培训结果进行客观地评价
- 教育培训过程中实施的教育培训内容没有做记录

验证

- 生产设施、仪器的部分变更所伴随的验证没有实施
- 验证计划书和报告书没有定位成由负责人审核批准（写明已确认等签名、署名日期等）的GMP文件
- 关于工艺验证时的偏差、包括追溯调查，并没有以验证结果报告书的形式来考察记录的具体处理内容以及对验证的成立条件无影响。

定期核查

- 没有对工艺管理以及成品品质进行定期核查
- 年度回顾时，由于未对工艺参数进行趋势解析，所以解析结果并没有对工艺管理的改善起到任何作用
- 仅仅核查了分析结果，连关键工艺参数都没有涵盖在核查项目的范围内

清洗验证

- 仪器的清洁方法没有验证
- 研发阶段的产品等尚未确立清洁方法，产品所使用的设备清洁度确认方法也没有

变更管理

- 变更管理记录中没有文件管理号，也没有变更管理负责人的审核等，没有依照变更管理SOP实施
- 关于生产方法的变更，未遵照变更管理SOP，未进行包括验证在内的检验

偏差管理（1）

- 有未按照偏差管理SOP采取对策的偏差事例
- 未对偏差的种类和发生频率等进行分析以防止再发生
- 偏差处理调查时，缺少对品质产生影响的评价
- 设备定期检查中发现异常时，不具有对分析・生产的产品进行影响评价的SOP

偏差管理（2）

- 偏差改善措施切实执行完毕之前未及时跟进进展情况
- 没有对规避设备发生异常等危险情况下所采取的紧急处理措施做相关规定
- OOS处理过程中，否定了实验室偏差之后，并没有对生产情况充分调查就进行了重检

投诉・回收处理

- 投诉处理未在品质部门的管理下进行
- 关于再发生防止措施是否可行，重视销售部门的意见，GMP文件最终由销售部门审核
- 按照投诉处理SOP实施的操作记录格式没有，记录未被保管

出货放行管理

- 出货放行判定之前，没有留下根据原始数据对照复核分析记录的相关记录
- 在实施出货放行判定的时候，没有对应评价的项目（变更管理、偏差管理等）做出规定

原料・中间体・成品的管理

- 原料入库时，没有进行验收
- 没有评价原料供应商的适合性，省略了原料入库分析
- 虽然按照相应的规程省略了对原材料的入库分析，但是未对供应商提供的质检单进行确认
- 没有建立在科学依据上设定原料的使用期限和复测后的有效期限
- 没有建立在科学依据上设定回收溶剂的规格、分析方法，以及套用的次数

设备・仪器的管理

- 没有设备维护・修理相关的SOP
- 未对要维护的设备制定整体的保养实施计划书，因此，无法在规定期限内完成保养工作
- 委托外部持续管理设备仪器时，没有事先确认实施项目，也没有确认报告书的内容

生产管理

- 发现有未使用遵守许可规格原料的情况
- 生产记录中没有原料的称量记录
- 生产使用的试液有个别没有编批号，也没有留下配制记录
- 生产指示书不是由生产指示人发放
- 没有审批申请书的生产条件中规定的参数管理记录

生产管理

- 没有审批申请书中规定的工艺管理实施记录
- 混批时，未对混合前的批次是否已全部符合工艺中的原料规格要求进行确认
- 没有包装工艺的操作记录
- 包装工艺中，没有标签领用记录，使用的标签样本也没有保留在生产记录中
- 最终出货标签由生产部门发放、品质部门没有确认其内容是否恰当

保管・分类

- 分析检验时，未对合格与不合格的状态显示作分类管理
- 不合格品、复测品上没有标签，无法区分
- 原料没有按批次进行编号
- 原料没有以批次为单位，或者按照管理单位进行明确地分类、保管
- 没有根据冷藏室内的温度分布图（最坏情况：夏・冬）结果来设定室温测定位置

分析室管理（1）

- 天平日常校验所使用的标准砝码没有定期校正
- 没有评价HPLC分析开始前的系统适应性
- 分析记录和试液配制记录都没有按照操作程序进行，只记录了结果
- 没有对回收溶剂的规格、分析方法、使用次数进行讨论
- 需要进行温度管理的试剂保管场所没有进行相关的温度管理

分析室管理（2）

- 粉末状pH标准试剂的使用期限没有相关根据
- 没有入库分析、中控管理分析、成品分析以及标准品的取样SOP和记录
- 没有复审、保管外部委托分析机构提供的检验报告书
- 尽管分析结果已明确显示出现异常的原因在于标准品的品质，但仍未对标准品的品质进行确认。
- 没有规定发生OOS时的重新取样方法和分析结果的处理程序。

生产用水管理

- 品质检测的取样没有在用水点进行
- 没有规定水从采集到检测结束的保管时间
- 纯化水的监控过程中，尽管发现超出了警戒线，但仍没有进行相关调查、记录
- 没有对定期灭菌所使用的蒸汽品质进行确认

空调管理

- 反映定期检漏测试结果的高效过滤器的更换频率没有设定
- 对于压差管理的过滤器，没有设定其警戒线、行动线等
- 置于空调排气一侧的外部集尘器与空调吸气口邻接放置

无菌性保证（1）

- 作业过程中没有对无菌生产区实施环境监控
- 没有对100级工作棚内的环境进行适当的评价
- 生菌数检测的培养时间比日本公定书中规定的时间要短，其妥当性没有任何说明
- 无菌区所使用的工作服，面部露出较多，无法否定存在污染
- 无菌过滤工艺后使用的生产管线内部已用蒸汽进行了灭菌，但仍有外部气体可入侵的管线
- 成品的生产记录中没有一次容器的批号记录，也没有灭菌记录

无菌性保证（2）

- 没有实施药液无菌过滤器的性能测试
- 没有确认无菌化后原料药处理区域的层流情况
- 将可能导致污染的记录用纸等带入灌装室的洁净工作棚内
- 没有确认运输验证时所使用容器的气密性

无菌性保证（3）

- 用作无菌制剂外观目视检查员培训的不良品样品未获得品质管理部门的承认批准
- 高压蒸汽灭菌器的灭菌验证过程中，虽然把生产厂区内检测出的环境细菌作为生物指标（BI），但并没有考虑到其热抵抗性
- 隧道灭菌器内部发现有锈，但是没有采取对策

污染防止：封闭

- β-内酰胺类抗生素的生产楼栋有可能造成对其他生产品种的污染
  - 各操作室的排气口没有设置过滤器
  - 更换集尘器的备用过滤器和空调机的HEPA过滤器时，没有采取防止β-内酰胺类抗生素飞散的措施
  - 没有对β-内酰胺类抗生素的生产区域实施飞散情况监控
  - β-内酰胺类抗生素生产楼栋的进入、退离动线和穿、脱衣室交叉

等

污染防止：封闭

- β-内酰胺API和制剂有可能会污染在共用生产楼栋内处理的非β-内酰胺API／原料／直接材料／制剂
  - 仓库与非β-内酰胺类API/制剂共用，进入生产区的API搬运路线（走廊）也相同
  - 将β-内酰胺生产区所使用的生产记录等GMP文件直接从生产区域拿到一般区域保管，没有规定文件的妥善处理方法
  - 没有规定灌装瓶从β-内酰胺生产区移出后至二次包装前，如果灌装瓶发生破损该如何应对的措施
  - 分析室内没有采取防止β-内酰胺类物质飞散的措施

等

其他

- 生产指示书中参数的容许值和MF的参数不一致
- 进入生产・品质管理所使用的系统程序没有设限

谢谢！